

# Índice de capítulos

---

Resumen y palabras clave

Abstract & key words

Introducción

Citoarquitectura de la corteza cerebral

Tipos de neuronas

- Neuronas piramidales

- Neuronas no piramidales

Desarrollo embrionario de la corteza cerebral

- Proliferación celular

- Morfogénesis

- Migración neuronal

- Evolución de la corteza cerebral y sinaptogénesis

La neurona de Cajal-Retzius

- Morfología

- Origen

- Destino

- Fisiología

- Función durante el desarrollo del neocórtex

Patología asociada a la neurona de Cajal-Retzius

- Mutaciones en la reelina: Ratones “reeler”

- Epilepsia

- Lisencefalia

- Esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer

Referencias bibliográficas

## Resumen

---

Las neuronas de Cajal-Retzius desempeñan su función principal durante el desarrollo embrionario de la corteza cerebral. Se trata de unas células cuyo estudio ha causado controversia durante la historia debido a las dificultades para teñirlas, y a los resultados heterogéneos sobre sus características morfológicas, obtenidos por diferentes autores. Las principales aportaciones realizadas en este campo han sido llevadas a cabo por Ramón y Cajal, Retzius, y Marín-Padilla, entre otros.

Únicamente encontramos esta neurona en la capa I de la corteza cerebral. Su morfología varía según la etapa del desarrollo en la que se encuentre, llegando a desaparecer casi por completo en el cerebro adulto. Presenta un soma prominente y grande que puede adoptar diferentes formas, desde triangulares, a bipolares e irregulares. Del soma se originan varias dendritas principales, orientadas horizontalmente, largas, tortuosas y cubiertas por numerosas arborizaciones ascendentes. Estas ramificaciones ascendentes representan la característica más distintiva de las células de Cajal-Retzius. También se caracterizan por un único proceso descendente que se acaba transformando en un axón horizontal largo y fino, dentro de la parte profunda de la capa I. Los axones de las neuronas de Cajal-Retzius se extienden por largas distancias sobre la corteza cerebral, y adquieren una vaina de mielina que, en conjunto, forman un sistema de fibras tangenciales característico de la capa I de la corteza cerebral de los mamíferos.

Se han objetivado varios focos de generación de neuronas de Cajal-Retzius en todo el cerebro, destacando el pliegue cortical como principal fuente. Cuando se cumple el desarrollo embrionario cerebral, lo más probable es que la mayor parte de estas neuronas sean sometidas a muerte celular programada, sobreviviendo una pequeña fracción hasta la edad adulta.

Los mecanismos fisiológicos de las células de Cajal-Retzius se comenzaron a entender en las últimas décadas, conociéndose esta célula desde finales del siglo XIX. Expresan receptores glutamatérgicos, receptores GABA<sub>A</sub>, y otros como receptores de glicina, muscarínicos y adrenérgicos. Se les atribuye la capacidad de producir un potencial de acción, y de expresar varias moléculas como calbindina, calretinina, parvalbúmina, etc, pero la que juega un papel fundamental en la atracción de los precursores neuronales hacia la capa I es la reelina.

Varias patologías han sido atribuidas a disfunciones de moléculas expresadas por las células de Cajal-Retzius, siendo la principal la reelina. La expresión anormal de esta proteína se ha asociado a enfermedades como la lisencefalia, la epilepsia del lóbulo temporal, la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer.

### Palabras clave

Neurona Cajal-Retzius, reelina, migración neuronal, capa I, corteza cerebral, lisencefalia.

## Abstract

---

Cajal-Retzius cells play their main role in the cerebral cortical development. These cells have been subject of controversy in the history because of the troubles for being stained, and because of heterogeneous results about their morphological features, obtained by many authors. Main contributions to this matter were achieved by Ramón y Cajal, Retzius and Marín-Padilla, among others.

We only find this neuron in layer I of cerebral cortex. Its morphology changes depending on the development stage. It has got a prominent and large soma which can assume different shapes, from triangle to bipolar and irregular. Several main dendrites are originated from the soma, horizontally oriented, long, tortuous and covered by ascending arborizations. These ascending ramifications represent the most characteristic feature of Cajal-Retzius cells. Another representative feature is a unique descending process which becomes a horizontal, long and thin axon, inside the deeper part of layer I. Cajal-Retzius cells axons spread for long distances in the cerebral cortex, and they get a myelin sheath which, altogether, they form a characteristic tangential system of fibers of the mammalian cerebral cortex layer I.

Several Cajal-Retzius cells points of generation have been described on the whole brain, highlighting the cortical hem as the main source. When the brain development is finished, more likely is that these neurons undergo to programmed cell death, surviving a small part of them until de adulthood.

Cajal-Retzius cells physiological mechanisms started to be understood in the last decades, meeting this cell from the end of 19th century. They express glutamatergic and GABA<sub>A</sub> receptors, as well as glycine, muscarinic and adrenergic receptors. They are thought to be able to fire action potentials, and to express several molecules as calbindin, calretinin and parvalbumine, but it is reelin which plays an essential role in attracting neuronal precursors towards layer I.

Several diseases have been connected to dysfunctions in molecules expressed by Cajal-Retzius cells, being reelin the most important. The abnormal expression of this protein has been assigned to several diseases, like lissencephaly, temporal lobe epilepsy, schizophrenia and Alzheimer's disease.

### Key words

Cajal-Retzius cell, reelin, neuronal migration, layer I, cerebral cortex, lissencephaly

## Introducción

---

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la información que se tiene de las neuronas de Cajal-Retzius, su papel fundamental en el desarrollo embrionario de la corteza cerebral y las principales asociaciones patológicas que se relacionan con ellas. Al principio hablaré sobre la citoarquitectura de la corteza cerebral y los tipos neuronales principales que la forman, así como de una pequeña introducción sobre su desarrollo. Finalmente profundizaré en las características morfológicas y funcionales de la célula de Cajal-Retzius que hacen de ésta un factor fundamental en el desarrollo y en la organización de la corteza cerebral.

## Citoarquitectura de la corteza cerebral

---

Como ya es sabido, la neurona constituye la unidad funcional del sistema nervioso central. Existen hasta cien mil millones de neuronas en la especie humana, que se organizan topográficamente, bien como agregados (núcleos, ganglios), o bien como láminas (corteza). (Kumar et al, 2011).

Puede afirmarse que los estudios sistemáticos de la corteza cerebral comenzaron con las investigaciones de Meynert (Meynert y von Gehime der Saugethiere, 1869-72) y Betz (Betz, 1874), quienes establecieron el hecho fundamental de que la corteza cerebral presenta una estructura en capas. Lewis sugirió en 1878 un plan de estratificación en 6 capas, plan que ha permanecido hasta la actualidad. Cada capa tiene su propia individualidad, dada por sus variedades celulares específicas y por sus conexiones, pero estas capas no operan de forma aislada, ya que los elementos que las caracterizan están íntimamente relacionados con los componentes de las otras capas corticales (Valverde, 2002). Se contempla la corteza cerebral como una organización funcional de grupos celulares verticalmente ensamblados en torno a un eje central representado por fibras aferentes corticales (Eccles, 1984; Fitzpatrick, Itoh y Diamond, 1983).

Tras Meynert (1868), Lewis (1878) y Hammarberg (1895), Brodmann fue el primero en unificar los subtipos del neocórtex de acuerdo con su posición laminar y morfología. Organizadas en el eje radial de superficial a profundo, se clasificaron las capas más representativas como (Mercader Carrión, 2015):

- **Capa I:** capa plexiforme externa o molecular. Capa relativamente escasa en células.
- **Capa II:** posee muchas células piramidales pequeñas.
- **Capa III:** presenta células piramidales pequeñas en su mitad superficial (capa IIIa) y células piramidales de mayor tamaño en su mitad profunda (capa IIIb).
- **Capa IV:** capa granular interna. Las neuronas de esta capa exhiben un patrón dendrítico variable en comparación al resto de capas (Staiger et al., 2004).
- **Capa V:** capa ganglionar o de grandes células piramidales. Contiene grandes neuronas piramidales dispuestas en racimos radiales.

Cabe destacar una séptima capa existente sólo durante parte del desarrollo embrionario, la **capa VII** o **subplaca**, que genera neuronas y las somete a expansión, (Montiel et al., 2011; Smart et al., 2002) y además cumple función de andamiaje inicial para aferencias talámicas al neocórtex. (Ghosh et al., 1990; Kanold et al., 2003). Parte de ellas permanece en la corteza en el periodo postnatal (Judas et al., 2010; Kostovic and Rakic, 1980).



**Figura 1:** dibujo esquemático realizado por Ramón y Cajal de una preparación de la corteza cerebral impregnada con el método de Golgi. Distinguimos las principales capas: **(A)** capa plexiforme, **(B)** capa de células piramidales pequeñas, **(C)** capa de células piramidales medianas, **(D)** capa de células piramidales grandes, **(E)** capa polimórfica, **(F)** sustancia blanca, **(G)** striatum. Nótese la presencia de células estrelladas **(a)** y de células horizontales fusiformes **(b)** en la capa I (imagen tomada de Gil et al., 2014).

## Neuronas de la corteza cerebral

Diferentes concepciones sobre la composición y la organización estructural de la capa I del neocórtex han ido surgiendo a medida que avanzaban los procedimientos de tinción de tejidos. Las tinciones con hematoxilina-eosina, o con la tinción de Nissl, apenas mostraban unas pocas neuronas, células gliales dispersas, y prácticamente, nada más (Marín-Padilla, 2015).

Las neuronas pueden variar considerablemente en estructura y tamaño a lo largo del sistema nervioso, y se observa gran variedad de patrones dendríticos, longitudes de axones, formas del soma, etc. La corteza de los mamíferos posee una inmensa variedad de tipos celulares, aunque se pueden clasificar de forma general en dos tipos principales: neuronas piramidales y neuronas no piramidales (Valverde, 2002).

### Neuronas piramidales:

Las neuronas piramidales son las más numerosas de la corteza cerebral. Representan aproximadamente el 70% de la población neuronal cortical, siendo más abundantes en las capas II-III y V-VI.

Estas neuronas muestran una dendrita apical que generalmente alcanza la capa I, donde se ramifica en numerosos colaterales divergentes, y un abanico de dendritas basales originadas en el cuerpo celular que alcanzan distancias variables. Característicamente, las dendritas tanto basales como apicales están cubiertas de espinas dendríticas: se trata de procesos colaterales que aumentan la superficie receptora de las dendritas. Es la espina dendrítica la que recibe la mayoría de las terminaciones axonales formando sinapsis (por ejemplo, en mamíferos inferiores, donde existe un claro predominio de células piramidales, las dendritas representan las principales dianas para las fibras talamo-corticales específicas, y se les considera capaces de analizar y procesar aferencias corticales a cualquier nivel).

Los axones de la mayoría de las células piramidales son fibras de proyección que penetran la sustancia blanca, dando origen a colaterales que se distribuyen variablemente dentro de la corteza; existe una gran diversidad de colaterales, tanto ramificados en la vecindad celular, como colaterales ascendentes, descendentes y horizontales que pueden alcanzar distancias considerables. Las células piramidales ocupan capas específicas según el destino de sus proyecciones: aquellas que proyectan a otras zonas del mismo hemisferio cerebral o a través del cuerpo calloso habitan preferentemente en las capas II-III (Olavarría y van Sluyters, 1985; White, 1989), mientras que aquellas que proyectan a centros subcorticales, residen en las capas V-VI (Jacobson y Trojanowski, 1975; Gilbert y Kelly, 1975; Jones y Wise, 1977).

### Neuronas no piramidales:

Las células no piramidales o intrínsecas o interneuronas constituyen el resto de las neuronas corticales, cuyo axón permanece dentro de la propia sustancia gris de la corteza (Nieuwenhuys et al., 2009). Este porcentaje restante de neuronas neocorticales (15-40%), incluye diferentes tipos morfológicos que tienen en común varias características: no poseen forma piramidal, tienen soma cónico y carecen de dendrita apical dominante; sus axones no abandonan la corteza; forman sinapsis simétricas con sus sitios diana postsinápticos, y el hecho de que la mayoría de las células consideradas utilizan GABA como su neurotransmisor primario, sugieren un función inhibitoria; además, un 25-30% de las neuronas corticales GABAérgicas expresan también uno o varios neuropéptidos (sustancia P, polipéptido intestinal vasoactivo, colecistoquinina, neuropéptido Y, factor liberador de corticotrofina, y taquiquinina) (Fairén, de Felipe y Regidor, 1984; Hendry y Jones, 1981).

Varios autores han intentado subdividir estas neuronas según el tamaño y forma de los somas, la forma y número de dendritas, la distribución, la longitud y los patrones de ramificación de las dendritas individuales, la dirección principal de los axones y las ramas axonales, y la configuración de las terminaciones axonales. La siguiente clasificación de las neuronas no piramidales se basa en las publicaciones de Lorente de Nó (1938), Jones (1975), Feldman y

Peters (1978), Peters y Jones (1984), Fairén (1984), Lund (1987), Lund y Yoshioka (1991), Lund y Lewis (1993), y de Felipe (2002):

**Neuronas estrelladas:** se encuentran en todas las capas corticales. Sus dendritas irradian desde el soma en todas direcciones y se ramifican de forma infrecuente. Su arborización axonal forma un plexo local que ocupa aproximadamente el mismo territorio que ocupan las dendritas (Lorente de Nó, 1938; Peters y Saint-Marie, 1984).

**Neuronas neurogliaformes o en telaraña:** una clase especial de neuronas estrelladas. Sus axones se arborizan profusamente alrededor del soma formando una densa red. Se han observado en todas las capas aunque no se conoce completamente su función.

**Neuronas en candelabro:** nombradas así porque sus plexos axonales difusos dan origen a gran cantidad de “velas de orientación vertical características, siendo cada una de ellas una rama axonal que forman hileras de botones terminales. Estos conjuntos verticales hacen sinapsis con axones de células piramidales (Fairén, DeFelipe, Regidor, 1984). Se presentan en las capas II-IV, pero más frecuentemente en la capa II.

**Neuronas en cesta:** son una de las interneuronas más grandes de la corteza. Poseen dendritas que irradian en todas direcciones, aunque en algunas prevalecen dendritas con disposición vertical. Los axones de las células en cesta son ascendentes o descendentes y dan origen a más ramas horizontales en distintos niveles, ramas que son mielínicas y pueden alcanzar hasta un milímetro. Una célula en cesta contribuye a muchas cestas, ya que establecen cestas perivasculares alrededor de los cuerpos de las células piramidales, realizando sinapsis. Los somas de las células en cesta están concentrados en las capas II y IV. Aproximadamente el 50% de todas las interneuronas neocorticales inhibitorias son células en cesta (Markram, Toledo-Rodríguez y Wang, 2004).

**Neuronas de orientación vertical:** muchas neuronas de circuito local muestran una orientación global vertical, pudiendo afectar esta orientación a sus árboles dendríticos, a sus sistemas axonales, o a ambos. No es posible explicar todos los tipos de interneuronas de orientación vertical, puesto que se trata de extensos inventarios descritos por diferentes autores, que además varían entre sí, pero los principales tipos son:

- **Neuronas bipolares:** cuerpo celular pequeño, fusiforme, y de orientación vertical, del cual se originan una dendrita primaria ascendente y otra descendente. Estas dos prolongaciones y sus ramificaciones, con pocas espinas o ninguna, se extienden radialmente por largas distancias dentro de la corteza cerebral produciendo un árbol dendrítico estrecho y alargado. Sus axones se originan en una de las dendritas primarias y forman también un plexo estrecho y vertical (Peters et al, 1984). Ocupan las capas II-IV.
- **Neuronas en doble penacho:** tienen dendritas que se originan sobre todo de los polos superior e inferior del soma, formando dos penachos, cuyas dendritas adoptan una orientación radial a cierta distancia del soma. Muchas neuronas de este tipo tienen plexos axonales locales que se superponen a sus penachos dendríticos (Peters, 1987). A partir de estos plexos axonales, las ramas radiales se extienden por las capas corticales adyacentes. Se presentan en las capas II-VI.

- **Neuronas de Martinotti:** neuronas multipolares o de doble penacho, caracterizadas por un axón ascendente largo que alcanza la capa I, donde forma una arborización terminal. Este axón sale del soma o de una dendrita ascendente, y forma en su porción inicial colaterales descendentes que forman un plexo terminal local (Ramón y Cajal, 1972; Fairén, de Felipe y Regidor, 1984; Martinotti, 1890; Ruiz-Marcos y Valverde, 1970). Se presentan en todas las capas corticales, excepto en la capa I, pero se encuentran sobre todo en las capas V y VI..

**Neuronas horizontales:** las interneuronas que muestran una orientación horizontal global se encuentran casi exclusivamente en las capas I y VI. Recordaremos más adelante, que estas capas son derivadas de una única zona palial embrionaria: la capa plexiforme primordial.

- **Neuronas horizontales de Cajal-Retzius:** son las células objeto de este estudio y se describen en profundidad más adelante.
- **Neuronas horizontales de la capa VI:** la zona profunda de la capa VI contiene muchas células horizontales de tamaño intermedio (Lund y Lewis, 1993; Mrzljak, Uylings, Kostovic y Van Eden, 1988). Varias dendritas nacen de su cuerpo fusiforme, largas y cortas. Sus axones, al igual que las dendritas principales, describen un recorrido horizontal, emitiendo ramas laterales.

## Desarrollo embrionario de la corteza cerebral

---

El desarrollo del cerebro humano comienza con la neurulación procedente del ectodermo, y tarda en madurar, de promedio, de 20 a 25 años. El cerebro se desarrolla siguiendo una intrincada secuencia de etapas. El tubo neural, origen de todo el sistema nervioso central, se forma a las 3-4 semanas de gestación, y se somete a una proliferación celular masiva, a una migración y a una expansión de tamaño, complejidad y superficie. La neurogénesis y la formación de la arquitectura general de las regiones cerebrales ya están completas en su mayoría al nacimiento, mientras que la maduración de las dos principales células gliales (astrocitos y oligodendrocitos), la sinaptogénesis y la mielinización son procesos que ocurren tras el nacimiento (Giedd, 1999). Además, el cerebro experimenta constantemente cambios a nivel de sus conexiones, estando modificado por influencias ambientales. A nivel celular, tanto neuronas como astrocitos u oligodendrocitos derivan de células comunes, las células neuroepiteliales, que se encuentran en los ventrículos cerebrales (Davis y Temple, 1994). Es sabido que la neurogénesis precede a la gliogénesis, mecanismos perfectamente regulados en el tiempo por complejas interacciones entre factores intrínsecos (como las modificaciones epigenéticas) y extrínsecos (secreción de factores de mediación). Esta regulación es crítica para la formación adecuada del circuito neural y para la función cerebral normal (Jiang y Nardelli, 2015).



### Proliferación celular

El tubo neural primitivo indiferenciado está formado en un inicio por el neuroepitelio, un epitelio pseudoestratificado donde distinguimos la capa ventricular o matriz, donde se acumulan los cuerpos celulares, y la capa marginal y del manto, que contiene las prolongaciones basales del neuroepitelio, y que contendrá otros elementos (neuronas, axones, etc.). Habrá una membrana basal, que servirá de depósito extracelular para macromoléculas (proteínas y glicoproteínas). Cuando ocurre la neurulación, se produce a la vez un desplazamiento de las células neuroepiteliales tempranas entre sí, lo que contribuye al alargamiento de la placa neural, que se irá alargando y plegando sobre su línea media para producir el tubo neural. Cuando finalice la neurulación, se producirá una fase de proliferación intensa del neuroepitelio, formándose hasta 250.000 nuevas células neuroepiteliales por minuto (Puelles et al., 2008).

### Morfogénesis

Tras esta fase de crecimiento rápido inicial, la proliferación neuroepitelial continuará, pero acompañada del proceso de la neurogénesis o de la gliogénesis, donde algunas células hijas, resultantes de recientes divisiones celulares, se diferenciarán en neuronas o en precursores gliales en vez de seguir dividiéndose. Este proceso consiste en que el cuerpo celular abandona la capa ventricular para acumularse en la capa marginal, generando la capa del manto (Puelles et al., 2008)

La primera fase de la neurogénesis tiene lugar en la zona ventricular y produce neuronas pioneras, incluyendo a las neuronas de Cajal-Retzius en la pre-placa (Meyer et al., 1998). La segunda fase, donde tiene lugar una importante producción de neuronas, se desarrolla principalmente en la zona subventricular (zona que se encuentra entre la zona ventricular y la capa del manto, y que da origen a determinados tipos de neuronas y a astrocitos y oligodendrocitos), dando lugar a las neuronas de proyección. Estas neuronas primarias dividen la pre-placa en dos regiones: la zona marginal o capa I, y la subplaca (Supèr et al., 1998; Olson, 2014). La subplaca es una estructura intermedia donde las neuronas reciben importantes señales durante su migración (Molnar and Clowry, 2012). Secuencialmente, las neuronas migrarán a la placa cortical en un proceso llamado “de dentro hacia fuera”, donde las neuronas más jóvenes migrarán sobre otras neuronas más antiguas, dejando a estas neuronas en niveles más profundos (Molyneaux et al., 2007).

### Migración neuronal

En esta etapa las neuronas de proyección, originadas en la zona subventricular, migran a través de la subplaca para alcanzar su lugar de destino en la placa cortical. La migración neuronal es un proceso multifacético que se basa en diferentes funciones celulares, como la forma celular, la polaridad o la motilidad (Gressens, 2006).

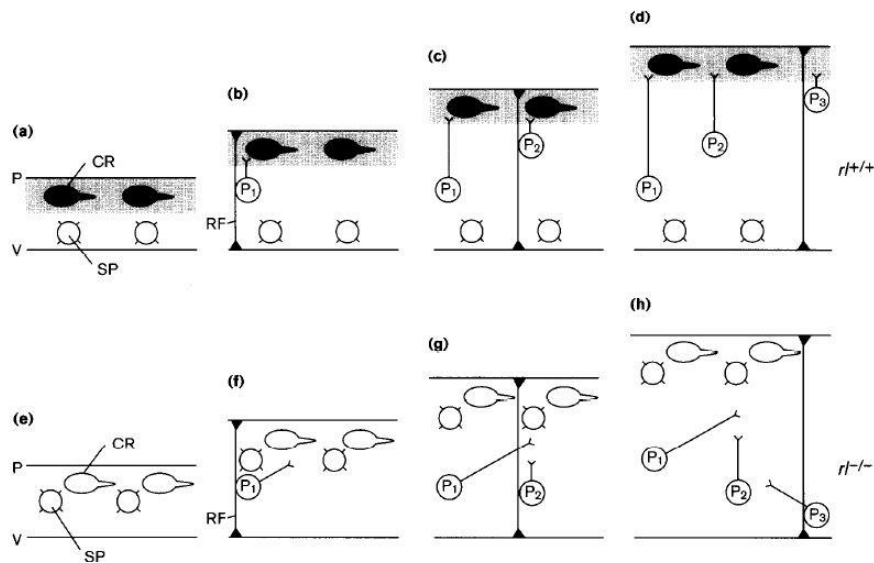
Noctor y colegas (Noctor et al., 2004) propusieron un modelo de migración radial neuronal distinguiendo cuatro fases. Inicialmente las neuronas se mueven relativamente rápido y directamente desde la zona ventricular a la zona subventricular (Casanova y Trippe, 2006). En la segunda fase, las neuronas permanecen en la zona subventricular durante 24 horas o más, y muchas adoptan una morfología multipolar, extendiendo sus prolongaciones en todas direcciones. La tercera fase está marcada por un movimiento retrógrado hacia la zona ventricular, donde la mayor parte de las neuronas extienden sus procesos a la superficie ventricular (Schwartz and Goldman-Rakic, 1991). Finalmente, en la fase cuatro, las neuronas gliofílicas (neuronas en migración que siguen las fibras de la glía radial) ascienden a la placa cortical siguiendo las fibras de la glía radial. Este proceso de migración de las neuronas a lo largo de las fibras de la glía radial es relativamente corto, caracterizado por periodos de estasis mezclados con cortos periodos de movimiento rápido (Nadarajah et al., 2001; Noctor et al., 2004).

Las neuronas gliofílicas que deben atravesar distancias radiales relativamente largas, requieren adaptaciones especiales en la morfología glial, en la composición molecular y en las vías de señalización en su paso por la placa cortical (Rakic and Zecevic, 2003). Un despliegue correcto de neuronas en migración en la placa cortical requiere coordinación entre las neuronas, las células de la glía y las moléculas de la matriz extracelular que interactúan con ellas. Las proteínas de la matriz extracelular pueden proporcionar señales para coordinar el posicionamiento. Un ejemplo es la reelina secretada por las neuronas de Cajal-Retzius en la zona marginal (Ogawa et al., 1995), la cual está ausente en los ratones mutantes “reeler” (D'Arcangelo et al., 1995). En estos ratones, las neuronas se producen en las zonas germinales pero fallan en la migración a la placa cortical, acumulándose en un inverso patrón “de fuera hacia dentro” (Casanova y Trippe, 2006).

### Evolución de la corteza cerebral y sinaptogénesis

El tamaño de la corteza cerebral varía entre los mamíferos. Su aumento se corresponde a una mejorada función cognitiva e inteligencia, y se asocia con la adquisición de las circunvoluciones cerebrales, que diferencia a los primates de los roedores, por ejemplo (Fietz et al., 2012).

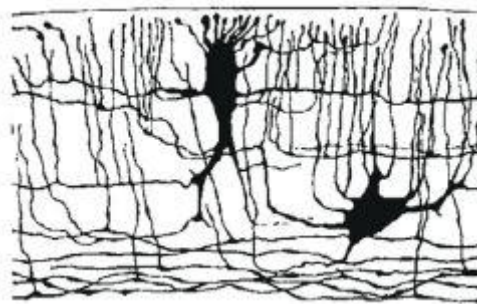
La característica más reseñable del sistema nervioso es la exactitud y eficiencia de las conexiones sinápticas y del circuito neuronal, que proviene de la formación y maduración de las sinapsis para apoyar la función cerebral general, la función cognitiva y los comportamientos. Estos procesos comienzan con la extensión de axones y dendritas durante, o inmediatamente a la migración neuronal en el embrión, y continúa en la adolescencia y en la edad adulta temprana, en fases que incluyen vías de señalización axonal, reconocimiento de objetivos, formación de sinapsis, especializaciones presinápticas y postsinápticas, y selección y estabilización de sinapsis. Durante la vida fetal, las conexiones se establecen y se afectan por actividad endógena. Tras el nacimiento, las sinapsis y las conexiones neuronales son objeto de cambio dependientes de actividad, inducidos por sus interacciones con el ambiente.



**Figura 2:** Diagrama esquemático ilustrando el proceso de migración neuronal “de dentro hacia fuera”, en ratones sanos (esquema superior:  $rl^{+/+}$ ) y en ratones mutantes “reeler” (esquema inferior:  $rl^{-/-}$ ). En el caso del sujeto sano (a-d), la reelina (área ensombrecida), sintetizada por las neuronas de Cajal-Retzius (CR) actúa de señal de detención para las neuronas en migración. Con el aumento del grosor de la corteza cerebral (b), la zona marginal (que contiene a las células de Cajal-Retzius y a la reelina) se extiende hacia fuera, de manera que se comienza a formar la placa cortical entre la zona marginal y las neuronas de la subplaca (SP). Las primeras neuronas producidas en la placa cortical (PI) migrarán a través de las fibras de la glía radial hasta que lleguen a la zona marginal, donde serán detenidas por la reelina. En los ratones mutantes “reeler”, hay células de Cajal-Retzius pero no secretan reelina, de manera que no son detenidas en su migración, así que se acumulan en la zona marginal. Las neuronas de la placa cortical no pueden atravesar esa densa capa de neuronas de Cajal-Retzius, acumulándose según la secuencia de su generación. La estructuración “de dentro hacia fuera” está invertida (imagen tomada de Frotscher, 1998).

## La neurona de Cajal-Retzius

Las primeras descripciones de las neuronas de Cajal-Retzius son atribuidas a Ramón y Cajal (Ramón y Cajal, 1890). Por aquél entonces, estaba intrigado por la existencia de un plexo axonal denso de fibras nerviosas que recorrían horizontalmente la superficie de la corteza cerebral de la capa molecular. Sin embargo, el origen exacto de estas fibras permaneció sin conocerse debido principalmente a la limitación de las técnicas histológicas. Ramón y Cajal, con las ventajas del método de Golgi, estudió la composición de la capa marginal en pequeños mamíferos recién nacidos, observando que estas fibras surgían sobre todo de dos tipos celulares en la capa molecular, de células poliédricas y de células fusiformes, a las que denominó *células especiales*. Se arriesgó a atribuir a estas células un papel funcional, considerando que podían realizar conexiones entre las células piramidales de distintas áreas de la corteza. Gustaf Retzius identificó estas células en embriones de diversas especies, y las llamó *células de Cajal*, pero falló en encontrar esas mismas células en fetos humanos (Retzius, 1893). Esto llevó a Rudolph Kölliker (Kölliker, 1896) a reservar el nombre de *células de Cajal* para los mamíferos, y emplear el término de *células de Retzius* para sus homólogos fetales humanos.



**Figura 3:** Impregnación de Golgi de una neurona de Cajal-Retzius humana (tomada de Kirischuk et al., 2014).

Aunque Ramón y Cajal y Retzius describieron exhaustivamente estas células, la gran complejidad de su morfología, diferente en cada especie y en cada etapa del desarrollo embrionario causó gran confusión. Incluso su nombre se puso en debate. Siguiendo las descripciones de Ramón y Cajal, Marín-Padilla (Marín-Padilla 1971, 1982), describió la capa molecular como la primera capa cortical que se desarrollaba durante la corticogénesis, caracterizada por la presencia de plexos horizontales de fibras con neuronas primitivas dispersas. Describió las neuronas de Cajal-Retzius en la etapa fetal como células con cuerpos neuronales triangulares, piramidales invertidos o fusiformes, con dos dendritas horizontales con ramificaciones finas ascendentes. También demostró la existencia de estas células en el cerebro adulto, pues se había extendido la creencia, iniciada por Connel (Connel, 1941, 1947, 1951), de que las neuronas de Cajal-Retzius desaparecían en la edad adulta.

La primera caracterización neuroquímica de las células de Cajal-Retzius la llevaron a cabo a Huntley y Jones (1990), que demostraron que estas células expresaban proteínas de unión al calcio, como la calbindina y la parvalbúmina. También se ha evidenciado el importantísimo papel de la reelina, proteína extracelular sintetizada y secretada por las neuronas de Cajal-Retzius en la zona marginal, que se difunde a través del córtex en desarrollo (Gil et al., 2014).

La controversia sobre las diferentes características morfológicas de estas células se ha ido resolviendo gradualmente gracias a recientes estudios que han empleado avanzadas técnicas, como la imagen de excitación de dos fotones in vivo (Chowdhury et al., 2010), o marcadores específicos (Cabrera-Socorro et al., 2007; Anstötz et al., 2013; Ma et al., 2013). Además, para evitar discrepancias debido a la heterogénea naturaleza de estas células, se ha propuesto el término “neurona de Cajal-Retzius” como una clase de células, más que como un solo tipo celular, que incluya parámetros basados en la morfología, la localización, la edad, el origen, y la expresión de marcadores tales como la reelina (Martínez- Cerdeño et al., 2014).

### Morfología

Como ya hemos dicho, estas neuronas han sido objeto de mucha controversia, principalmente por tener una morfología variable, porque son más numerosas en el cerebro joven que en el adulto, y porque pueden estar ausentes en algunas regiones cerebrales. También han contribuido a la confusión, las modificaciones estructurales que sufren estas neuronas durante el curso del desarrollo cortical prenatal. Unido a esta controversia, tenemos las dificultades

que ha habido para teñir estos tejidos, lo que ha hecho muy difícil, y a menudo imposible, estudiar estas neuronas (Marín-Padilla, 1984).

Basándonos en las descripciones de Marín Padilla (1984), sabemos que las neuronas de Cajal-Retzius adoptan al menos tres tipos morfológicos diferentes durante la neurogénesis cortical prenatal, correspondientes a las etapas neonatal, fetal y embrionaria. Estas variaciones estructurales afectan sólo a la forma del cuerpo neuronal y a sus dendritas principales, mientras que los procesos axonales horizontales permanecen esencialmente invariables durante el desarrollo cortical.

La morfología neonatal de las neuronas de Cajal-Retzius (desde las 29 a las 40 semanas de gestación) ha sido la más descrita. Se caracterizan por un soma prominente y grande que adopta diferentes formas dependiendo de su localización en la capa I, pudiendo distinguir formas triangulares, piriformes, horizontales, bipolares o irregulares. Del soma se originan varias dendritas principales finas e irregulares, orientadas horizontalmente, largas, tortuosas y cubiertas por numerosas arborizaciones ascendentes y cortos procesos que asemejan espinas, pero las dendritas de estas neuronas no tienen las típicas espinas dendríticas que caracterizan a algunas otras neuronas. Las dendritas se orientan de forma antero-posterior y a menudo son visibles enteramente en cortes sagitales. Pero la característica más distintiva de las dendritas de las células de Cajal-Retzius son sus numerosas ramificaciones ascendentes, tanto cortas como largas.

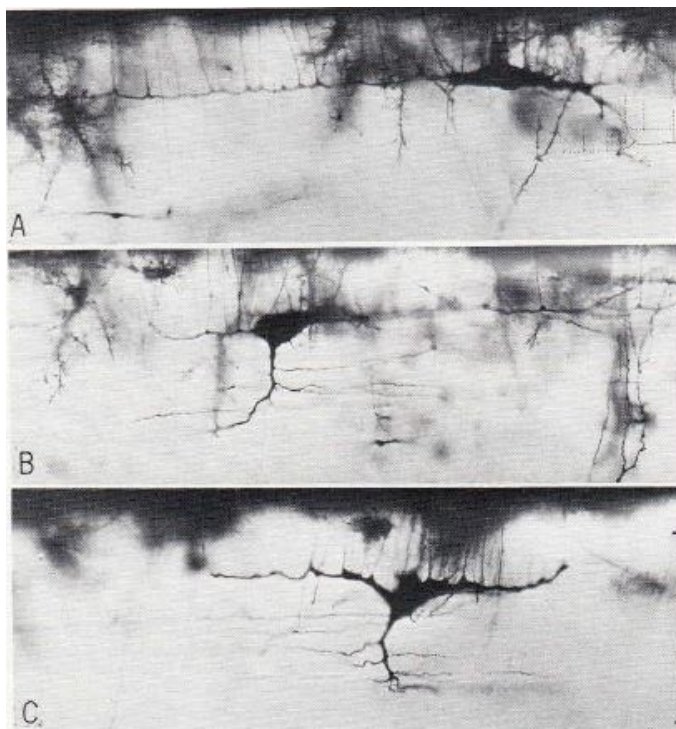
Todas las neuronas de Cajal-Retzius, independientemente de su forma o localización, están caracterizadas por un único proceso descendente que se acaba transformando en un axón horizontal largo y fino, dentro de la parte profunda de la capa I. Los axones de las neuronas de Cajal-Retzius se extienden por largas distancias sobre la corteza cerebral. Se reconocen en todas las regiones de la corteza cerebral, incluso en aquellas ausentes de estos cuerpos neuronales. Este axón adquiere una vaina de mielina antes del nacimiento, y ambos forman, en conjunción con el resto de axones, un prominente sistema de fibras tangenciales que es muy característico de la capa I de la corteza cerebral de los mamíferos. Este proceso descendente de la neurona de Cajal-Retzius, mientras se extiende desde el soma, emite varias terminaciones colaterales finas y horizontales, hasta que se transforma en la fibra axonal principal horizontal.

La morfología fetal de las neuronas de Cajal-Retzius (entre las 15 y 28 semanas de gestación) también resulta considerablemente característica. Estas neuronas son más pequeñas y en apariencia más compactas que las de la corteza neonatal. Tienen dendritas más cortas, con numerosas ramificaciones ascendentes y próximas, y algunas de ellas recuerdan a las neuronas candelabro. Los cuerpos neuronales son pequeños y pueden adoptar varias formas. Su característica más distintiva son las numerosas ramificaciones ascendentes que se originan del cuerpo neuronal, y los procesos descendentes que luego se dirigirán hacia el exterior, hacia la superficie pial.

La morfología embrionaria de las neuronas de Cajal-Retzius (7-14 semanas de gestación), es menos conocida puesto que apenas se dispone de unos pocos ejemplos en la literatura (Marín-Padilla, 1982; Larroche and Houcine, 1982). Son esencialmente neuronas bipolares u

horizontales con unas pocas ramificaciones ascendentes, y uno de los procesos horizontales corresponde al axón.

La morfología cambiante de las neuronas de Cajal-Retzius se puede entender mejor al relacionarse con el desarrollo de la capa I como un todo. En el curso del desarrollo cortical prenatal, esta capa superficial aumenta en tamaño vertical y horizontalmente. Aumenta su grosor desde menos de 25  $\mu\text{m}$  a las 11 semanas de gestación hasta más de 250  $\mu\text{m}$  en el momento del nacimiento. Este gran crecimiento vertical se lleva a cabo sin cambios en la organización estructural plexiforme, simplemente aumenta el número de fibras horizontales de forma progresiva. También aumenta progresivamente el número y, sobre todo, el crecimiento vertical de las dendritas apicales, y en consecuencia, la neurona de Cajal-Retzius embrionaria bipolar, es forzada a crecer verticalmente. Este crecimiento vertical permite explicar las numerosas ramificaciones ascendentes y descendentes de las dendritas y los terminales axonales, los cuáles caracterizan a estas neuronas. Además, no sólo hay un crecimiento vertical, sino que también se extiende considerablemente la superficie de la capa I a medida que se desarrolla el neocórtex, y esta expansión podría explicar el alargamiento horizontal progresivo al que se somete toda neurona de Cajal-Retzius (Marín-Padilla, 1984).



**Figura 4:** preparaciones de Golgi de la corteza motora de un prematuro (30 semanas de gestación), ilustrando la morfología variable que afecta al soma y a las dendritas. **(A)** horizontal, **(B)** piriforme, **(C)** triangular. Todas estas neuronas se caracterizan por un prominente proceso descendente que se transforma en la fibra axonal horizontal de la neurona (tomada de Marín-Padilla, 1984).

### Origen de las neuronas de Cajal-Retzius

Una característica inherente a las neuronas de Cajal-Retzius es su generación temprana durante el desarrollo embrionario en un restringido intervalo (en humanos a los 50-60 días). Antes se consideraba que eran las neuronas post-mitóticas neocorticales más prematuras, pero se ha hecho evidente que algunas poblaciones de neuronas pioneras transitorias nacen en etapas anteriores.



La temprana aparición de las células de Cajal-Retzius en la capa plexiforme primordial, prácticamente tras su generación, sugiere que son generadas directamente en la zona ventricular del palium dorsal. Esto se debe a que expresan el marcador palial Tbr1. Similarmente, la inmunocitoquímica con la proteína P53 sugiere también la generación temprana de células de Cajal-Retzius en la zona ventricular. Por otra parte, ya en 1998, se propuso que las células de Cajal-Retzius se originaban de diferentes áreas del primordium telencefálico (Meyer et al., 1998). Además, varios estudios han identificado diferentes sitios adicionales de origen de las células de Cajal-Retzius. La fuente más importante de células de Cajal-Retzius es el pliegue cortical, un área localizada en la región caudo-medial del neocórtex en desarrollo y uno de las mayores centros de organización en la corticogénesis. Otra porción de neuronas de Cajal-Retzius son generadas en el área retrobulbar o septum palial, regiones rostro-mediales localizadas en el borde entre el palium y el subpalium. La eminencia talámica, localizada en el diencéfalo medial en desarrollo, también ha sido sugerida como posible origen de estas neuronas. (Tissir et al., 2009). Igualmente, la región lateral del borde palial-subpalial da origen a una subpoblación de neuronas de Cajal-Retzius. Finalmente se ha sugerido que puedan generarse en la eminencia gangliónica medial. Una posible razón para estos orígenes diferentes, es que múltiples lugares de generación son requeridos para proporcionar al neocórtex en desarrollo un número suficiente de neuronas de Cajal-Retzius en un periodo relativamente corto de tiempo.

Durante el desarrollo temprano, las neuronas de Cajal-Retzius de diferentes orígenes pueblan distintas regiones neocorticales. Las derivadas del pliegue cortical migran hacia partes caudo-mediales y dorsales del córtex, aunque en estadios más avanzados dominarán la mayor parte del córtex; las derivadas del área retrobulbar/septum palial migran frontalmente en un inicio; las derivadas del borde palial-subpalial migran hacia porciones laterales del neocórtex. Las neuronas de Cajal-Retzius procedentes de diferentes orígenes del subpalium alcanzan sus posiciones finales por migración tangencial, que se completa probablemente por el nacimiento. La migración tangencial en la zona marginal, y por tanto en la posición final, es controlada por la quimioquina SDF1 (stromal derived factor 1), también llamada CXCL12, que es liberada desde las leptomeninges y actúa sobre el receptor CXCR4 expresada en las células de Cajal-Retzius (Borrel y Marín, 2006). Por ello, la delección de la presenilina 1, la cual durante el desarrollo temprano es principalmente expresada en las leptomeninges, lleva a una desaparición prematura y altera las propiedades de las células de Cajal-Retzius. Mientras que la señalización mediada por CXCL12/CXCR4 restringe la migración a la zona marginal, la cascada de señalización mediada por la Eph/ephrin supone un fuerte contacto de repulsión entre las células de Cajal-Retzius. Esto lleva a una distribución final de las neuronas de Cajal-Retzius por la superficie neocortical. Y finalmente, se ha demostrado que la sobreexpresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) lleva a una aparición de racimos de neuronas de Cajal-Retzius en la zona marginal, indicando que este factor de crecimiento está envuelto en la organización espacial de las neuronas de Cajal-Retzius.

En resumen, estas observaciones demuestran la complejidad espacio-temporal del origen de las neuronas de Cajal-Retzius, lo que puede indicar que diferentes subpoblaciones de estas neuronas pueden apoyar potencialmente diferentes funciones.

## Destino de las neuronas de Cajal-Retzius

En cuanto al destino de las neuronas de Cajal-Retzius, algunos estudios han sugerido que son sometidas a cambios morfológicos para convertirse en interneuronas de la capa I del neocórtex adulto (Parnavelas y Edmunds, 1983). Otros han propuesto que la disminución de la densidad de neuronas de Cajal-Retzius está causada por la dilución fruto de la expansión de la corteza cerebral durante el desarrollo, sin una clara transformación morfológica (Marín-Padilla, 1990). Sin embargo, la teoría más ampliamente aceptada es que la mayor parte de las células están destinadas a desaparecer en la edad adulta, así que son sometidas a muerte celular programada (Derer y Derer, 1990), y hay estudios que lo apoyan afirmando que esta pérdida de neuronas no puede ser explicada simplemente con la dilución por un neocórtex en evolución (Marín Padilla, 1998; Martin et al., 1999).

En roedores, los signos de degeneración de las neuronas de Cajal-Retzius comienzan en la segunda semana post-natal, hecho evidenciado por la retracción de finos apéndices de la dendrita principal, por la edematización del retículo endoplasmático y por el oscurecimiento del citoplasma (Derer y Derer, 1990; Soriano et al., 1994; del Rio et al., 1995). Además, en el neocórtex del recién nacido humano, la mayor parte de las neuronas de Cajal-Retzius identificadas por la expresión de parvalbúmina muestra varios signos de degeneración, y se ha demostrado la presencia del marcador apoptótico TUNEL (terminal UTP Nick End Labeling) en las células de Cajal-Retzius en la zona marginal. También se ha observado recientemente otro marcador para la apoptosis, que es la caspasa 3, en células de Cajal-Retzius en degeneración (Gil et al., 2014).

Los mecanismos desencadenantes de la apoptosis no están entendidos por completo actualmente. Muchos estudios identifican la actividad neuronal como un potente factor, los cuales están apoyados por experimentos donde bloqueos completos de actividad neuronal con tetrodoxina previenen la desaparición de las neuronas de Cajal-Retzius (Kirischuk et al., 2014). En algunas poblaciones celulares este efecto puede ser mimetizado por la inhibición de los receptores glutamatérgicos de subtipo AMPA. De acuerdo a esto, la activación de los receptores AMPA con ácido domoico lleva a una desaparición completa de las células de Cajal-Retzius in vivo, así como la inhibición de los receptores NMDA extrasinápticos aumentan in vivo el número de neuronas de Cajal-Retzius supervivientes. Una depleción de fibras noradrenérgicas resulta en una desaparición retardada de neuronas de Cajal-Retzius. Resulta interesante notificar, que uno de los marcadores específicos expresados por estas neuronas es el P73, que está involucrado en la regulación de la supervivencia neuronal, y con la delección del P73, se produce una drástica reducción de las neuronas de Cajal-Retzius, sugiriendo que esta vía está involucrada en la regulación de la apoptosis. Mientras que estas observaciones sugieren que la actividad neuronal, los niveles de neurotransmisores extrasinápticos y su lugar de origen determinan el destino de las células de Cajal-Retzius, un análisis detallado de la regulación de este destino aún está por investigar.

Los investigadores concluyen que la mayor parte de las células de Cajal-Retzius mueren progresivamente por apoptosis, y sólo una pequeña fracción de las que están presentes en el nacimiento, sobreviven hasta la edad adulta (aproximadamente un 3-4%) (Chowdhury et al., 2010; Anstötz et al., 2014; Ma et al., 2014). Sin embargo, en contraste a la casi completa



eliminación de las células de Cajal-Retzius en el neocórtex adulto, el 25% de las células de Cajal-Retzius parecen sobrevivir en el hipocampo de animales adultos (Super et al., 1998; Anstötz et al., 2014), reflejando un papel diferente de las células de Cajal-Retzius en ambas regiones cerebrales en el adulto. Por lo tanto, las células de Cajal-Retzius aparecen en etapas tempranas de la vida embrionaria, aumentan su celularidad en la primera semana post-natal, y a partir de entonces disminuye su número hasta alcanzar niveles mínimos.

### Fisiología de la neurona de Cajal-Retzius

Zhou y Hablitz (1996) fueron los primeros en dar cuenta de la capacidad electrofisiológica de las células de Cajal-Retzius (Zhou y Hablitz, 1996). Su contribución aportó dos puntos importantes: el primero fue el hecho de que las células de Cajal-Retzius podían crear un potencial de acción, confirmándose su naturaleza neuronal (aunque las células de la glía tienen canales dependientes de voltaje para sodio y potasio, la densidad de estos canales iónicos es raramente favorable para la generación de potenciales de acción); y el segundo fue que las células de Cajal-Retzius se sometían a profundos cambios postnatales en cuanto a sus propiedades biofísicas, lo cual refutaba la creencia común de que estas neuronas alcanzaban la madurez antes del nacimiento (Jacobson, 1991).

La habilidad para crear potenciales de acción evoca la posibilidad de participación de las neuronas de Cajal-Retzius en el funcionamiento de la red neuronal. Mienville et al. (Mienville, 1999), confirmaron la maduración postnatal de la excitabilidad de las células de Cajal-Retzius, pero subrayaron el hecho de que ni la generación de potenciales de acción en forma de onda ni la máxima frecuencia de despolarización parecía compatible con un papel en el funcionamiento de la red neuronal (Mienville et al., 1999). Como rol es, de hecho, altamente improbable por el simple hecho de que las células de Cajal-Retzius desaparecen antes de la maduración completa de la corteza cerebral.

Otro descubrimiento fue el hecho de que las células de Cajal-Retzius mostraban un potencial de reposo relativamente bajo durante su vida, comparado a otras neuronas de la capa I y a células piramidales de la capa II-III. En estos estudios, se midieron los potenciales de reposo, y se vio que, aparentemente, el bajo potencial de reposo de estas neuronas se debía a una activación subóptima de la bomba de Na/K, ya que después de diez minutos con ATP en el electrodo, el potencial de reposo se restauraba a valores más altos (Mienville y Pesold, 1999). En este punto, los mecanismos subyacentes a esta baja activación son solo especulativos (la depleción de energía se puede deber a varios factores, como la síntesis de reelina, o una expresión inmadura de la bomba Na/K) (Haglund et al., 1985; von Haebler et al., 1993). Independientemente, este potencial de reposo parece ser determinante en el destino de las células de Cajal-Retzius.

### **Receptores glutamatérgicos**

Los primeros registros electrofisiológicos de una célula de Cajal-Retzius neocortical parecen ser atribuidos a Kim y colegas (Kim et al., 1995). Su trabajo sugirió que las células de Cajal-Retzius

expresaban receptores para aminoácidos excitatorios, tanto para NMDA (N-metil-D-Aspartato) como para no NMDA. La expresión de estos receptores ha sido confirmada exhaustivamente, pero las respuestas de AMPA y de kainato han sido más elusivas. En el sistema nervioso central, la expresión de subunidades del receptor NMDA está sujeta a regulación espacio-temporal.

Las células de Cajal-Retzius postnatales sufren una dramática disminución de sus receptores NMDA, que en última instancia pueden desencadenar la muerte celular. Así, un escenario probable es que el bajo potencial de reposo de las neuronas de Cajal-Retzius mitiga una densidad decreciente de canales NMDA por un bloqueo de magnesio, llevando a la sobreactivación de un ambiente glutamatérgico (LoTurco et al., 1991), a una sobrecarga de calcio, y a la consecuente necrosis. Esto sugiere que lo que tiene lugar es una versión fisiológica de la excitotoxicidad. El hecho de que un bloqueo farmacológico in vivo de los receptores NMDA acorte la desaparición de las células de Cajal-Retzius (Mienville y Pesold, 1999), apoya fuertemente la hipótesis.

Aunque el potencial de reposo de la célula de Cajal-Retzius es intrínsecamente bajo, en el sentido de que una exposición in vitro a GABA o a antagonistas NMDA hace fallar la restauración de un potencial de reposo alto, es tentador especular sobre que la exposición in vivo probablemente aumente la despolarización intrínseca, al proporcionar aligeramiento adicional de los canales NMDA por un bloqueo del magnesio. La consiguiente sobrecarga de calcio puede entonces agravar el déficit energético existente mediante la movilización de Na/Ca ATP-asa, especialmente si las neuronas de Cajal-Retzius disminuyen su expresión de ciertas proteínas de unión al calcio (Huntley y Jones, 1990).

### **Receptores GABA<sub>A</sub>**

La primera demostración de la presencia de los receptores GABA<sub>A</sub> se debe a Schwartz et al., que observaron en un experimento (Schwartz et al., 1998) que el agonista GABA<sub>A</sub> muscinol, era capaz de aumentar el calcio intracelular, lo que cuadraba con la idea de la despolarización de las células de Cajal-Retzius mediadas por receptores GABA<sub>A</sub>. En el sistema nervioso central, el cambio de una despolarización a una hiperpolarización por GABA<sub>A</sub> ha sido mostrado recientemente debido a la acción de un cotransportador de K/Cl, el KCC2. Neuronas como las de los ganglios espinales, donde no ocurre el cambio a hiperpolarización, no expresa el cotransportador KCC2.

### **Otros receptores**

Limitados grupos de neuronas de Cajal-Retzius expresan receptores de glicina, muscarínicos y adrenérgicos (Schwartz et al., 1998). Los receptores de glicina han mostrado ser expresados transitoriamente en el córtex perinatal, mientras que en el adulto, los receptores de glicina se expresan preferentemente en estructuras cerebrales más bajas. La respuesta de estas neuronas a la norepinefrina es interesante en el temprano desarrollo de aferencias de la capa I

por las fibras catecolaminérgicas. Finalmente, las neuronas de Cajal-Retzius carecen de receptores GABA<sub>B</sub> y nicotínicos.

Las neuronas de Cajal-Retzius fueron descubiertas a finales del siglo XIX, pero sorprendentemente, el estudio de sus propiedades fisiológicas está empezando ahora, a finales del siglo XX. Unos pocos estudios sobre estas propiedades han aparecido recientemente, pero los datos incompletos generalmente dan la engañosa impresión de que las células de Cajal-Retzius son similares a otras neuronas corticales, y que por tanto realizan funciones análogas. Pero aunque las neuronas de Cajal-Retzius muestran características propias de neuronas “normales”, incluyendo excitabilidad y respuesta a neurotransmisores, su función se limita probablemente a ejecutarlas en los circuitos corticales. Apoya fuertemente esta idea el hecho de que las células de Cajal-Retzius aparezcan al comienzo de la neocortigénesis y desaparezcan al final de la migración neuronal.

### **Función de la neurona de Cajal-Retzius en el desarrollo del neocórtex**

Como ya sabemos, la capa I y la zona sub-placa o capa VII evolucionan desde una capa plexiforme primordial. Las capas restantes del neocórtex se desarrollan después, entre la capa I y la zona sub-placa, desde la placa cortical, una característica evolutiva propia de los mamíferos. La atracción de las neuronas de la placa cortical hacia la capa I, su ascenso progresivo y su disposición de dentro hacia fuera, su diferenciación temprana y la morfología única de sus neuronas piramidales son procesos del desarrollo embrionario controlados por la capa I y sus neuronas de Cajal-Retzius.

### **Teorías sobre el desarrollo del neocórtex**

Nuestra comprensión del desarrollo del neocórtex ha ido evolucionando durante la historia (Marín-Padilla, 1987). La teoría “clásica”, basada en los trabajos de His, Ramón y Cajal, Koelliker, Retzius, y Vignal, enunciaba varias ideas: todas las neuronas corticales originadas en la zona ventricular migran a través de la superficie pial y se acumulan por debajo de la zona marginal para formar la placa cortical; y la aparición de las células de Cajal-Retzius marcan el comienzo del desarrollo neocortical.

Más tarde, la teoría “de dentro hacia fuera”, llevada a cabo por Angevine, Sidman y Rakic, hablaba del modo que tenían de migrar las neuronas, del papel de guiarlas en este proceso que tenía la glía radial, y de la manera de que tenían de migrar de dentro hacia fuera.

Ninguna de estas teorías le asignaba a la capa I un papel en el desarrollo, hasta que la teoría del “origen dual” basada en los trabajos de Marín Padilla (Marín-Padilla, 1971), estableció: el papel precoz y esencial de la capa I y de sus neuronas de Cajal-Retzius en la migración, en la colocación, y en la estratificación ascendente de las neuronas de la placa cortical; y el origen dual y la temprana organización estructural del neocórtex de los mamíferos (Marín Padilla y Marín Padilla, 1982; Marín-Padilla, 1988). La teoría de Marín-Padilla propone la siguiente secuencia: el desarrollo del neocórtex empieza al establecerse el gradiente de la capa

plexiforme primordial; las neuronas de la placa cortical se incorporan dentro de la capa plexiforme primordial, dividiendo las fibras y neuronas que forman esta capa plexiforme en componentes superficiales y profundos: superficialmente se forma la capa I, y por debajo de esta placa cortical se establece la capa VII o zona sub-placa (Marín-Padilla, 1971, 1988; Marín Padilla y Marín Padilla, 1982). Vemos que existe tanto un origen dual, como una temprana organización dual para las neuronas del neocórtex. Esta secuencia ha sido demostrada por estudios radiográficos (König et al., 1977; Raedler y Raedler, 1978), inmunohistoquímicos (Fairén et al., 1986; del Río et al., 1992), y por otros varios.

Las células de Cajal-Retzius son fundamentales para asistir a la migración neuronal, a la organización estructural “de dentro hacia fuera” y para la diferenciación temprana de todas las neuronas de la placa cortical, y este papel fundamental es necesario para explicar las características morfológicas y funcionales de las neuronas piramidales de los mamíferos (Marín-Padilla, 1972, 1984, 1992). El rol que cumplen las neuronas de Cajal-Retzius en el desarrollo embrionario está íntimamente relacionado con el temprano desarrollo de la capa I, su organización estructural y funcional, y las conexiones catecolaminérgicas tempranas que se establecen.

### **Neuronas de Cajal-Retzius y reelina**

Son muchas las moléculas que expresan las neuronas de Cajal-Retzius: calbindina, calretinina, GABA, proteína asociada a microtúbulos tipo 2, parvalbúmina, reelina, NADPH y acetilcolina, principalmente. Pero desde el punto de vista del desarrollo embrionario, cobran importancia dos moléculas: GABA y reelina. La expresión temprana de reelina parece jugar un papel importante en la atracción de los precursores neuronales hacia la capa I (Ogawa et al., 1995). La presencia de neuronas GABAérgicas en la capa plexiforme primordial antes de la aparición de la placa cortical, también implica un posible papel de esta molécula en el desarrollo temprano y en la organización del neocórtex (Zecevic y Milosevic, 1997). La expresión de GABA por las células de Cajal-Retzius, junto con la gran concentración de terminales GABAérgicos en la capa I, respalda la posibilidad de que las células de Cajal-Retzius cumplan un papel inhibitorio sobre las células piramidales de todas las capas corticales.

Sobre la reelina, se han establecido hipótesis sugiriendo que ésta actúa como señal de detención para las neuronas que migran (Nadarajah y Parnavelas, 2002). Las células de Cajal-Retzius no tienen que migrar muy lejos desde la zona ventricular hacia la zona marginal. Probablemente se mantienen bajo la superficie pial por un factor trófico suministrado por las células meníngeas (Landrieu y Goffinet, 1981). Las células de la sub-placa son detenidas pronto en su migración por la reelina que secretan las neuronas de Cajal-Retzius. Al ser repelidas por la reelina, las neuronas de la sub-placa empiezan a diferenciarse, mientras que la zona marginal que contiene las células de Cajal-Retzius se aleja: de esa manera, el telencéfalo aumenta su grosor mientras que la placa cortical se desarrolla entre las neuronas de Cajal-Retzius y las neuronas de la sub-placa (Olson et al., 2006; Terashima et al., 1985).

Un punto crucial para esta hipótesis (Nadarajah y Parnavelas, 2002) es que las primeras neuronas de la placa cortical solo migran por cortas distancias, a lo largo de las fibras radiales

de la glía, ya que llegan a la zona marginal donde son detenidas en su migración por la reelina. Mientras que la zona marginal, que contiene las neuronas de Cajal-Retzius, se mueve hacia el exterior aumentando el grosor cortical, las neuronas generadas más tarde de la placa cortical pueden migrar por distancias más largas que sus predecesoras, antes de ser detenidas por la reelina en la zona marginal. De esta manera, las capas corticales se organizan “de dentro hacia fuera”.

En ausencia de la reelina, no hay nada que impida a las neuronas de la sub-placa alcanzar la zona marginal. En consecuencia, la placa cortical no se desarrolla entre las neuronas de Cajal-Retzius y las neuronas de la sub-placa. Además, ya que las primeras neuronas de la placa cortical no pueden penetrar la densa acumulación de neuronas generadas más tempranamente, se reúnen por debajo de ellas según el orden en el que van llegando.

El papel de la reelina como señal de detención también puede explicar la organización vertical de las dendritas apicales de las células piramidales. Las primeras neuronas generadas en la placa cortical migran hacia la zona marginal, donde son paradas por la reelina. Luego comienzan procesos de diferenciación que anclan estas neuronas a la zona marginal. Con el grosor de la corteza cerebral en aumento, la zona marginal se aleja de donde se sitúan las células que ya han terminado de migrar, obteniéndose una extensión de las dendritas apicales que mantenían contacto con la zona marginal (Olson et al., 2006).

El papel de la reelina como señal de detención para las neuronas en migración, es compatible con las secuencias de otras proteínas de la matriz extracelular que intervienen en la adhesión celular y con las observaciones hechas en la corteza cerebral de los ratones “reeler”, pero aún no se ha demostrado experimentalmente. Tan pronto como el gen de la reelina sea clonado (Frotscher, 1997, 1998), será posible realizar experimentos in vitro dirigidos a probar esta teoría directamente.

## Patología asociada a la neurona de Cajal-Retzius

---

Las células de Cajal-Retzius, como ya se ha comentado anteriormente, están involucradas en la organización del cerebro en desarrollo. Problemas en la migración, especialmente aquellos que surgen por la ausencia de producción de reelina, influyen en el desarrollo cerebral, produciendo trastornos en el funcionamiento normal del cerebro.

### Mutaciones en la reelina: Ratones “reeler”

Los ratones mutantes “reeler” fueron descritos en 1951 por Falconer como una mutación que ocurría naturalmente. Este tipo de ratones exhibían anormalidades en su comportamiento, como ataxia, tremor e hipotonía, y más tarde se descubrirían problemas en relación con la migración neuronal. La característica estratificación “de dentro hacia fuera” del córtex se ve perturbada, dando lugar a alteraciones en la estratificación de las células (Badea et al., 2007).

El gen de la reelina, expresado por las células de Cajal-Retzius, da lugar a la proteína con el mismo nombre. Sin esta proteína la estratificación de la corteza cerebral y cerebelosa se ve severamente interrumpida (Sarnat y Flores-Sarnat, 2002). Esta afectación se ha demostrado tanto en los ratones “reeler”, como en fetos de roedores a los que se les destruye físicamente la capa I de la corteza cerebral o se les administra citotoxina (Noctor et al., 1999). En ambos casos, la interrupción de la glía radial es uno de los principales puntos clave para una migración neuronal anormal y para una estratificación anormal de la placa cortical. El bloqueo de la reelina por el anticuerpo CR-50 actúa en un importante epítipo cerca del N-terminal de la reelina, produciéndose alteraciones severas en el crecimiento (Frotscher, 1997; Del Río et al., 1997). Las neuronas de Cajal-Retzius tienen influencia inhibitoria sobre el desarrollo de conexiones en el hipocampo de los ratones “reeler”, y su ausencia lleva a estos axones a proyectarse de forma heterotópica hacia objetivos anómalos (Borrel et al., 1999).

La disminución de la expresión de reelina en el cerebro adulto causa una desestabilización de las neuronas y sus procesos, produciendo una plasticidad aberrante y una organización anormal de la red neuronal. Esto tiene implicaciones en enfermedades cerebrales, tales como la epilepsia y la esquizofrenia, donde los déficits de expresión de la reelina tienen lugar.

Las mutaciones en el gen de la reelina humana se asocian con lisencefalia e hipoplasia cerebelosa (Hong et al., 2000; Zaki et al., 2007), pero muchos estudios en las últimas décadas han aportado evidencias sobre niveles alterados de reelina en varias enfermedades neuropsiquiátricas, entre las que se incluyen esquizofrenia (Impagnatiello et al., 1998), autismo (Fatemi, 2002), trastorno bipolar, depresión severa (Fatemi, 2000) y enfermedad de Alzheimer (Botella-López, 2006). Aunque sería importante ver si este descenso de los niveles de reelina implica que exista un componente embriológico.

### Epilepsia: la señalización de la reelina en el cerebro epiléptico

La epilepsia del lóbulo temporal está asociada con una dispersión de las células granulares (Houser, 1990) y con una disminución de la expresión de reelina en el hipocampo. De hecho, el grado de déficit de reelina encontrado en muestras de tejidos de pacientes epilépticos se hallaba relacionado con el grado de dispersión de las células granulares (Haas, 2002).

Esta observación de que el hipocampo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mostraba reducidos niveles de expresión de reelina y exhibía un fenotipo en el giro dentado que era sorprendentemente similar al de los ratones “reeler”, alzaba cuestiones sobre el papel de la reelina en los procesos del cerebro adulto. Aunque no se habían clarificado si la dispersión de las células granulares en estos pacientes se debía a una señalización deficiente de reelina o si estaba causada por un defecto en la migración durante el desarrollo que luego tendría repercusión en la vida adulta (Frotscher, 2010).

La disminución de la expresión de reelina y la dispersión de las células granulares puede ser inducida en ratones adultos mediante la inyección unilateral en el hipocampo de kainato (Boullieret, 1999), obteniendo una disminución significativa de la expresión de reelina y una dispersión de las células granulares de forma ipsilateral, pero no contralateralmente al lado de

la inyección. Es decir, que la disminución de la expresión de reelina podría liderar la desestabilización de la arquitectura cortical y la plasticidad patológica en el cerebro adulto. Estudios con anticuerpos que neutralizan reelina han demostrado una relación causal entre los déficits en la señalización de reelina y la malformación de células granulosas en el cerebro adulto (Heinrich, 2006). Estos estudios demuestran la importancia de la reelina no sólo durante el desarrollo embrionario, sino también en el cerebro adulto.

Otros estudios (Luhmann, 2014), proponen que alteraciones fisiopatológicas en la homeostasis del cloro, y en relación con la actividad GABAérgica, pueden producir actividad epiléptica.

### Defectos en la migración neuronal: Lisencefalia

La migración neuronal es crítica para una formación adecuada de la corteza cerebral, y los defectos en estos procesos pueden dar como resultado severas enfermedades neurológicas. Varios tipos de malformaciones corticales han sido identificados como resultado de una migración radial defectuosa. Estos incluyen la lisencefalia tipo I, la lisencefalia tipo II, y la heterotopia periventricular. La identificación de los genes subyacentes a estas condiciones genéticas ha facilitado el entendimiento de la migración neuronal, mientras que el conocimiento perfeccionado de la migración neuronal ha permitido profundizar en la etiología de estas enfermedades neurológicas (Huang, 2009).

La **lisencefalia tipo I** es uno de los tipos más frecuentes de malformaciones corticales, y la identificación de los genes involucrados en ésta ha permitido conocer mejor los mecanismos de migración neuronal. Se caracteriza por la ausencia o disminución de los pliegues corticales (agiria y paquigiria, respectivamente), del grosor cortical y de una formación anómala de las capas de la corteza. La gran mayoría de estos casos se puede atribuir a mutaciones en los genes *Lis1* y *Dcx* (des Portes et al., 1998; Gleeson et al., 1998; Hattori et al., 1994; Reiner et al., 1993), aunque también se han atribuido a mutaciones en otros genes, como en el gen *Tubα3* (Keays et al., 2007), en la reelina, y en el *VLDLR*.

- El gen *Lis1* interactúa con el complejo de dineína y es crítico para la translocación nuclear durante la locomoción neuronal. Recientemente se ha descubierto que el gen *Lis1* también regula la proliferación de progenitores neurales y es esencial para el mantenimiento de las células neuroepiteliales (Hattori et al., 1994; Reiner et al., 1993).
- El gen *Dcx* codificada una proteína de unión para microtúbulos (des Portes et al., 1998; Francis et al., 1999; Gleeson et al., 1998; Schaar et al., 2004). Los humanos varones con mutaciones en el gen *Dcx* desarrollan lisencefalia tipo I, mientras que las mujeres heterocigotas desarrollan heterotopia subcortical debida a la inactivación del cromosoma X.
- Las mutaciones en la vía de señalización de la reelina también han mostrado causar lisencefalia, normalmente asociada a hipoplasia cerebelosa (Hong et al., 2000).

La **lisencefalia tipo II** se caracteriza por un córtex adelgazado con una superficie granular, aunque también se asocia a hidrocefalia y agiria o paquigiria. Muchas mutaciones se han identificado, incluyendo los genes *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, y fukutina, todos implicados en

la regulación de la glicosilación y estabilidad del  $\alpha$ -dextroglicano (Beltrán-Valero de Bernabé et al., 2002; Kobayashi et al., 1998; Michele et al., 2002; van Reeuwijk et al., 2005; Yoshida et al., 2001). Estas mutaciones producen alteraciones en la membrana basal, que llevan a la formación de ectopias neuronales en la superficie cerebral.

### Reelina: Esquizofrenia y enfermedad de Alzheimer

El destacado papel de la reelina y los receptores de sus lipoproteínas en el control de funciones sinápticas y en la plasticidad, apoya fuertemente la hipótesis de que una vía de señalización de la reelina disfuncional es primordial en enfermedades neurológicas, neuropsiquiátricas y neurodegenerativas (Knuesel, 2010). De hecho, sobre estudios neuroanatómicos se han realizado informes consistentes sobre alteraciones de la reelina en el cerebro de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo y depresión mayor (Impagnatiello et al., 1998; Fatemi et al., 2000; Guidotti et al., 2000; Costa et al., 2001; Eastwood et al., 2003). La idea común emergente de los diferentes estudios sugiere que las anormalidades en la señalización mediada por reelina no sólo aumentan la vulnerabilidad para desarrollar psicosis, sino que promueven el desarrollo de disfunciones cognitivas de moderadas a severas.

Reelina y esquizofrenia: Muchos estudios sugieren que la esquizofrenia tiene su origen en el desarrollo neurológico (Harrison, 1997; Rapoport et al., 2005). Muchas de estas perturbaciones del desarrollo neuronal embrionario incluyen pérdidas de neuronas (Eastwood y Harrison, 2003), así como densidades de espinas y sinapsis anómalas (Kung et al., 1998; Kolomeets et al., 2007). Estos son procesos dependientes de la señalización de la reelina, lo que sugiere que niveles reducidos de reelina durante el desarrollo pueden causar estas anormalidades.

Reelina y enfermedad de Alzheimer: Aún no se sabe si la reelina y los receptores de sus lipoproteínas cumplen un papel en la enfermedad de Alzheimer, ni si hay una causa subyacente al desarrollo neurológico embrionario, ni si hay asociación del deterioro cognitivo con una vía de señalización de la reelina dañada. Aún no hay respuestas, pero un alto número de estudios investiga los mecanismos moleculares por los cuales la reelina, sus receptores y las proteínas resultantes pueden contribuir a la etiología de esta enfermedad neurodegenerativa.

Los resultados de diferentes estudios (Ohkubo et al., 2003; Knuesel et al., 2009) demuestran que una disminución proporcional a la edad en la vía de señalización de la reelina, puede desencadenar alteraciones en la actividad kinasa que resulta de una fosforilación anormal de la proteína Tau y en la formación de ovillos neurofibrilares. Sucesivamente, es esperable que esto desestabilice la red de microtúbulos y el transporte axonal, desembocando finalmente en la degeneración neuronal y en la muerte celular. Las células de Cajal-Retzius parecen afectarse selectivamente por la formación de filamentos helicoidales emparejados, apuntando a cambios sutiles de los niveles de reelina, que son suficientes para desencadenar una fosforilación anormal de Tau (Baloyannis, 2005; Chin et al., 2007).



## Referencias bibliográficas

---

Anstötz M, Cosgrove KE, Hack I, Mugnaini E, Maccaferri G, Lübke JHR. Morphology, input–output relations and synaptic connectivity of Cajal–Retzius cells in layer 1 of the developing neocortex of CXCR4-EGFP mice. *Brain Structure & Function*. 2014; 219: 2119-2139.

Badea A, Nicholis PJ, Johnson GA, Wetsel WC. Neuroanatomical Phenotypes in the Reeler Mouse. *Neuroimage*. 2007; 34: 1363-1374.

Ballesteros I, Muñoz A, Contreras J et al. Double bouquet cell in the human cerebral cortex and a comparison with other mammals. *Journal of Comparative Neurology*. 2005; 486: 344-360.

Baloyannis SJ. Morphological and morphometric alterations of Cajal-Retzius cells in early cases of Alzheimer's disease: a Golgi and electron microscope study. *International Journal of Neuroscience*. 2005; 115: 965-980.

Beltrán-Valero de Bernabé D, Currier S, Steinbrecher A et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POM1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg síndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2002; 71: 1033-1043.

Betz W. Anatomischer Nachweis zweier Gehimzentra. *Zentralbl Med Wiss*. 1874; 12: 578-580.

Borrel V, Marín O. Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. *Natural Neuroscience*. 2006; 9: 1284-1293.

Borrel V, Ruiz M, Del Río JA, Soriano E. Development of commissural connections in the hippocampus of Reeler mice: evidence of an inhibitory influence of Cajal-Retzius cells. *Experimental Neurology*. 1999; 156: 268-282.

Botella-López A et al. Reelin expression and glycosilation patterns are altered in Alzheimer 's disease. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103: 5573-5578.

Bouilleret V et al. Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainite injection in adult mice: electroencephalography, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 1999; 89: 717-729.

Cabrera-Socorro A, Hernández-Acosta NC, González-Gómez M, Meyer G. Comparative aspects p73 and Reelin expression in Cajal-Retzius cells and the cortical hem in lizard, mouse and human. *Brain Research*. 2007; 1132: 59-70.

Casanova MF, Trippe J. Regulatory mechanisms of cortical laminar development. *Brain Research Reviews*. 2006; 51: 72-84.

Chin J, Massaro CM, Palop JJ. Reelin depletion in the entorhinal cortex of human amyloid precursor protein transgenic mice and humans with Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*. 2007; 27: 2727-2733.

Chowdhury TG, Jimenez JC, Bomar JM, Cruz-Martin A, Cattle JP, Portera-Cailliau C. Fate of Cajal–Retzius Neurons in the Postnatal Mouse Neocortex. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2010; 4: 10.

Connel JL. *The Postnatal Developmente of the Human Cerebral Cortex*. Cambridge: Harvard University Press. 1941: 97-128.

Connel JL. *The Postnatal Developmente of the Human Cerebral Cortex. The Cortex of a Three-Month Infant*. Cambridge: Harvard University Press. 1941: 132-148.

Connel JL. *The Postnatal Developmente of the Human Cerebral Cortex. The Cortex of a Three-Six Infant* Cambridge: Harvard University Press. 1941: 158-177.

Conti F, de Felipe, Fariñas I, Manzoni T. Glutamate-positive neurons and axon terminals in cat sensory cortex: a correlative light and electron microscopic study. *Journal of Comparative Neurology*. 1989; 290: 141-153.

Conti F, Fabri M, Manzoni T. Glutamate-positive cortico-cortical neurons in the somatic sensory áreas I and II of cats. *The Journal of Neuroscience*. 1988; 8: 2948-2960.

Conti F, Rustioni A, Petrusz P, Towle AC. Glutamate-positive neurons in the somatic sensory cortex of rats and monkeys. *The Journal of Neuroscience*. 1987; 7: 1887-1901.

Costa E, Davis J, Grayson DR et al. Dendritic spine hypoplasticity and downregulation of reelin and GABAergic tone in schizophrenia vulnerability. *Neurobiology*. 2001; 8: 723-742.

D'Arcangelo G, Miao GG et al. A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature*. 1995; 374: 719.

Davis AA, Temple S. A self-renewing multipotential stem cell in embryonic rat cerebral cortex. *Nature*. 1994; 372: 263-266.

De Felipe J. Cortical interneurons: from Cajal to 2001. *Progress in Brain Research*. 2002; 136: 215-238.

De Felipe J, Conti F, van Eyck SL, Manzoni T. Demonstration of glutamate-positive axon terminals forming asymmetric synapses in cat neocortex. *Brain Research*. 1988; 455: 162-165.

Del Río JA, Martínez A, Fonseca M, Auladell C, Soriano E. Glutamate-like immunoreactivity and fate of Cajal-Retzius cells in the murine cortex as identified with calretinin antibody. *Cerebral Cortex*. 1995; 5: 13-21.

Del Río JA, Heimrich B, Borrel V et al. A role for Cajal-Retzius cells and reelin in the development of hippocampal connections. *Nature*. 1997; 385: 70-74.

Derer P, Derer M. Cajal-Retzius cell ontogenesis and death in mouse brain visualized with horseradish peroxidase and electron microscopy. *Neuroscience*. 1990; 36:839-856.

des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell*. 1998; 92: 51-61.

Eastwood SL, Harrison PJ. Cellular basis of reduced cortical reelin expression in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163: 540-542.

Eastwood SL, Law AJ, Everall IP et al. The axonal chemorepellant semaphoring 3A is increased in the cerebellum, in schizophrenia and may contribute to its synaptic pathology. *Molecular Psychiatry*. 2003; 8: 148-155.

Eccles JC. The modular operation of the cerebral cortex considered as the material basis of mental events. *Neuroscience*. 1984; 6: 1839-1856.

Fairén A, de Felipe J, Regidor J. Nonpyramidal neurons: general account. In: Peters A, Jones EG (eds). *Cellular components of the cerebral cortex*. Vol. 1. Plenum, New York. 1984: 201-254.

Fatemi SH. Reduction of reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Molecular Psychiatry*. 2000; 5: 654-663.

Fatemi SH. The role of reelin in pathology of autism. *Molecular Psychiatry*. 2002; 7:919-920.

Feldman ML, Peters A. The forms of nonpyramidal neurons in the visual cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1978; 179: 761-793.

Fietz SA et al. Transcriptomes of germinal zones of human and mouse fetal neocortex suggest a role of extracellular matrix in progenitor self-renewal. *The Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012; 109: 11836-11841.

Fitzpatrick D, Itoh K, Diamond IT. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *The Journal of neuroscience*. 1983; 4: 673-702.

Francis F, Koulakoff A, Boucher D et al. Doublecortin is a developmental regulated, microtubule-associated protein expressed in migrating and differentiating neurons. *Neuron*. 1999; 23: 247-256.

Frotscher M. Dual role of Cajal-Retzius cell and reelin in cortical development. *Cell Tissue Research*. 1997; 290: 315-322.

Frotscher M. Cajal-Retzius cells, Reelin, and the formation of layers. *Current Opinion in Neurobiology*. 1998; 8: 570-575.

Frotscher M. Role for Reelin in stabilizing cortical architecture. *Trends in Neurosciences*. 2010; 33: 407-414.

Ghosh A, Antonini A, McConnell SK, Shatz CJ. Requirement for subplate neurons in the formation of thalamocortical connections. *Nature*. 1990; 347: 179-181.

Giedd J. Brain development, IX: human brain growth. *The American Journal of Psychiatry*. 1999; 156:4.

Gil V, Nocentini S, del Río JA. Historical first descriptions of Cajal–Retzius cells: from pioneer studies to current knowledge. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2014; 8: 32.

Gilbert CD, Kelly JP. The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 1975; 163: 81-105.

Gleeson JG, Allen KM, Fox JW et al. Doublecortin, a brainspecific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 1998; 92: 63-72.

Gressens P. Pathogenesis of migration disorders. *Current Opinions in Neurobiology*. 2006; 19: 135-140.

Guidotti A, Auta J, Davis JM. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase-67 expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57, 1061-1069.

Haas CA et al. Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 2002; 22:5797-5802.

Haglund MM, Stahl WL, Kunkel DD, Schwartzkroin PA. Developmental and regional differences in the localization of Na-K-ATPase activity in the rabbit hippocampus. *Brain Research*. 1985; 343: 198-203.

Harrison PJ. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Current Opinion in Neurobiology*. 1997; 7:285-289.

Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Miller-Dieker lissencephaly genes encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature*. 1994; 370: 216-218.

Heinrich C et al. Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2006; 26: 4701-4713.

Hendry SHC, Jones EG (1981). Sizes and distributions of intrinsic neurons incorporating tritiated GABA in monkey sensory-motor cortex. *The Journal of Neuroscience*. 1981; 1: 390-408.

Hong SE et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nature Genetics*. 2000; 26: 93-96.

Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nature Genetics*. 2000; 26: 93-96.

Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Research*. 1990; 535: 195-204.

Huang Z. Molecular regulation of neuronal migration during neocortical development. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2009; 42: 11-22.

Huntley GW, Jones EG. Cajal-Retzius neurons in developing monkey neocortex show immunoreactivity for calcium binding proteins. *Journal of Neurocytology*. 1990; 19: 200-212.

Impagniatello F et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95: 15718-15723.

Jacobson M. *Developmental neurobiology*. New York: Plenum Press. 1991.

Jacobson S, Trojanowski JQ. Corticothalamic neurons and thalamocortical terminal fibers: an investigation in rat using horseradish peroxidase and autoradiography. *Brain Research*. 1975; 85: 385-401.

Jiang X, Nardelli J. *Cellular and molecular introduction to brain development*. *Neurobiology of Disease*. 2015.

Jones EG. Varieties and distribution of nonpyramidal cells in the somatic sensory cortex of the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 1975; 160: 205-267.

Jones EG, Wise SP. Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *Journal of Comparative Neurology*. 1977; 175: 391-438.

Judaš M, Sedmak G, Pletikos M, Jovanov-Milošević N. Populations of subplate and interstitial neurons in fetal and adult human telencephalon. *Journal of Anatomy*. 2010; 217(4):381-399.

Knolde PO, Kara P, Reid RC, Shatz CJ. Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns. *Science*. 2003; 301: 521-5.

Keays DA, Tian G, Poirier K et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. 2007; 128:45-57.

Kim HG, Fox K, Connors BW. Properties of excitatory synaptic events in neurons of primary somatosensory cortex of neonatal rats. *Cerebral Cortex*. 1995; 5: 148-157.

Kirischuk S, Luhmann HJ, Kilb W. Cajal-Retzius cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. *Neuroscience*. 2014; 275: 33-46.

Knuesel I. Reelin-mediated signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative disease. *Progress in Neurobiology*. 2010; 91: 257-274.

Knuesel NS, Nyffeler M, Mormede C et al. Age-related accumulation of Reelin in amyloid-like deposits. *Neurobiology*. 2009; 30: 697-716.

Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M et al. An ancient retrotransposon insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*. 1998; 394: 388-392.

Koelliker A. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen, Vol. II. Nervensystem des Menschen und der Tiere*. Leipzig: Engelmann. 1896: 659-663.

Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Uranova NA. Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. *Synapse*. 2007; 61: 615-621.

Kostovic I, Rakic P. Cytology and time of origin of interstitial neurons in the White matter in infant and adult human and monkey telencephalon. *Journal of Neurocytology*. 1980; 9 (2): 219-242.

Kumamoto T, Hanashima C. Neuronal subtype specification in establishing mammalian neocortical circuits. *Neuroscience Research*. 2014; 86: 37-49.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.

Kung L, Conley R, Chute DJ et al. Synaptic changes in the striatum of schizophrenic cases: a controlled postmortem ultrastructural study. *Synapse*. 1998; 28: 125-139.

- Landrieu P, Goffinet A. Inverted pyramidal neurons and their axons in the neocortex of reeler mutant mice. *Cell Tissue Research*. 1981; 218: 293-391.
- Larroche JC, Houcine O. Le néo-cortex chez l'embryon et le fœtus humain: apport du microscope électronique et du Golgi. *Reproduction Nutrition Development*. 1982; 22: 163-170.
- Lewis WB. On the comparative structure of the cortex cerebri. *Brain*. 1878; 1: 79-86.
- Lorente de Nó R. Architectonics and structure of the cerebral cortex. En: Fulton JF (ed). *Physiology of the nervous system*. Oxford University Press, London. 1938: 291-330.
- LoTurco JJ, Blanton MG, Kriegstein AR. Initial expression and endogenous activation of NMDA channels in early neocortical development. *The Journal of Neuroscience*. 1991; 11: 792-799.
- Luhmann HJ, Kilb W, Clusmann H. Chapter Three – Malformations of Cortical Development and Neocortical Focus. *International Review of Neurobiology*. 2014; 114: 35-61.
- Lund JS. Local circuit neurons of macaque monkey striate cortex: I. Neurons of laminae 4C and 5A. *Journal of Comparative Neurology*. 1987; 257: 60-92.
- Lund JS, Lewis DA. Local circuit neurons of developing and mature macaque prefrontal cortex: Golgi and immunocytochemical characteristics. *Journal of Comparative Neurology*. 1993; 328: 282-312.
- Lund JS, Yoshioka T. Local circuit neurons of macaque monkey striate cortex: III. Neurons of laminae 4B, 4A, and 3B. *Journal of Comparative Neurology*. 1991; 311: 234-258.
- Ma J, Yao XH, Fu Y, Yu YC. Development of layer 1 neurons in the mouse neocortex. *Cerebral Cortex*. 2014; 24: 2604-2618.
- Marín-Padilla M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. The primordial neocortical organization. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. 1971; 134: 117-145.
- Marín-Padilla M. Three-dimensional structural organization of layer I of the human cerebral cortex: a Golgi study. *The Journal of Neuroscience*. 1990; 299: 89-105.
- Marín-Padilla M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *Trends in Neurosciences*. 1998; 21: 64-71.
- Marín-Padilla M. Neurons of Layer I. A development Analysis. Peters A, Jones EG (eds). *Cerebral cortex*. Vol. 1. *Cellular Components of the Cerebral Cortex*. Nueva York y Londres: Plenum Press; 1984: 447-478.
- Marín-Padilla M. Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex. *Trends in Neurosciences*. 1998; 21:64-71.
- Marín-Padilla M. Human cerebral cortex Cajal-Retzius neuron: development, structure and function. A Golgi study. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2015; 9: 1-9.
- Marín-Padilla M, Marín-Padilla TM. Origin, prenatal development and structural organization of layer I of the human cerebral (motor) cortex. A Golgi study. *Anatomy and Embryology Journal*. 1982; 164: 161-206.
- Markram H, Toledo-Rodríguez M, Wang Y et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004; 5: 793-807.
- Martín R, Gutiérrez A, Peñafiel A, Marín-Padilla M, de la Calle A. Persistence of Cajal-Retzius cells in the adult human cerebral cortex. An immunohistochemical study. *Histology and Histopathology*. 1999; 14: 487-490.
- Martínez-Cerdeño V, Noctor SC. Cajal, Retzius, and Cajal-Retzius cells. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2014; 8: 48.

- Martinotti C. Beitrag zum Studium der Hirnrinde und dem Centralursprung der Nerven. *Int Monatsschr Anat Physiol*. 1890; 7: 69-90.
- Mercader Carrión VE. Trabajo de fin de grado: la neurona candelabro. Universidad de Zaragoza. 2015.
- Meyer G, Soria JM, Martínez-Galán JR, Martín-Clemente B, Fairén A. Different origins and developmental histories of transient neurons in the marginal zone of the fetal and neonatal rat cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 1998; 397: 493-518.
- Meynert TH, von Gehirne der Saughethiere. In Stricker S, ed. *Handbuch der Lehre von der Geweben des Menschen und der Thiere*. Vol 2. Leipzig: Ed. Engelmann W; 1869-1872. 694-808.
- Michele DE, Barresi R, Kanagawa M et al. Post-translational disruption of dystroglycan-ligand interactions in congenital muscular dystrophies. *Nature*. 2002; 418: 417-422.
- Mienville JM. Cajal-Retzius Cell Physiology: Just in Time to Bridge the 20th Century. *Cerebral Cortex*. 1999; 9: 776-778.
- Mienville JM, Maric I, Maric D, Clay JR. Loss of IA expression and increase excitability in postnatal rat Cajal-Retzius cells. *Journal of Neurophysiology*. 1996; 82: 1303-1310.
- Mienville JM, Maric I, Maric D, Clay JR. Developmental changes in K channels expression and electrical excitability in postnatal rat Cajal-Retzius cells. *Society for Neuroscience*. 1996; 25: 1019.
- Mienville JM, Pesold C. Low resting potential and postnatal upregulation of NMDA receptors may cause Cajal-Retzius cell death. *The Journal of Neuroscience*. 1999; 19:1636-1646.
- Molnar Z, Clowry G. Cerebral cortical development in rodents and primates. *Progress in Brain Research*. 2012; 195: 45-70.
- Molyneaux BJ, Arlotta P, Menezes JR, Macklis JD. Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007; 8: 427-437.
- Montiel JF, Wang WZ, Oeschger FM, et al. Hypothesis on the Dual Origin of the Mammalian Subplate. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2011; 5: 25.
- Mrzljak L, Uylings HBM, Kostovic I, Van Eden CG. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex: I. A qualitative Golgi study. *Journal of Comparative Neurology*. 1988; 271:355-386.
- Nadarajah B, Parnavelas J. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature Reviews Neuroscience*. 2001; 3: 423-432.
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. *El Sistema Nervioso Central Humano*. Vol 2. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2009. p. 491-679.
- Noctor SC, Palmer SL, Hasling T, Juliano SL. Interference with the development of early generated neocortex results in disruption of radial glia and abnormal formation of neocortical layers. *Cerebral Cortex*. 1999; 9: 121-136.
- Noctor SC, Martínez-Cerdeño V et al. Cortical neurons arise in symmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature Neuroscience*. 2004; 7: 136.
- Ogawa M, Miyata T, Nakajima K, Yagyu K, Seike M, Ikenaka K, Yamamoto H, Mikoshiba K. The reeler gene-associated antigen on Cajal-Retzius neurons is a crucial molecule for laminar organization of cortical neurons. *Neuron*. 1995; 14: 899-912.
- Ohkubo N, Lee YD, Morishima A et al. ApolipoproteinE and Reelin ligands modulate tau phosphorylation through an apolipoproteinE receptor/ disabled-1/ glycogen synthase kinase-3beta cascade. *The Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003; 17: 295-297.

- Olavarría J, van Sluyters RC. Organization and postnatal development of callosal connections in the visual cortex of the rat. *Journal of Comparative Neurology*. 1985; 239: 1-26.
- Olson EC et al. Impaired neuronal positioning and dendritogenesis in the neocortex after cell-autonomous Dab1 suppression. *The Journal of Neuroscience*. 2006; 26: 1767-1775.
- Olson EC. Analysis of preplate splitting and early cortical development illuminates the biology of neurological disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2014; 2: 121.
- Parnavelas JG, Edmunds SM. Further evidence that Retzius-Cajal cells transform to nonpyramidal neurons in the developing rat visual cortex. *Journal of Neurocytology*. 1983; 12: 863-871.
- Peters A. Cortical neurons. In: Adelman G (ed). *Encyclopedia of neuroscience*. Vol. 1. Birkhäuser, Boston. 1987: 282-284.
- Peters A, Jones EG. Classification of cortical neurons. In: Peters A, Jones EG (eds). *Cellular components of the cerebral cortex*. Vol.1. Plenum, New York. 1984: 107-122.
- Peters A, Saint Marie PL. Smooth and sparsely spinous nonpyramidal cells forming local axonal plexures. In: Peters A, Jones EG (eds). *Cellular components of the cerebral cortex*. Vol. I. Plenum, New York. 1984: 419-445.
- Puelles L, Martínez S, Martínez de la Torre M. *Neuronatología*. 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2008: 43-52.
- Rakic S, Zecevic N. Emerging complexity of layer I in human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*. 2003; 13:1072-1083.
- Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Tome II. Instituto Ramón y Cajal, Madrid. 1972.
- Ramón y Cajal S. Sobre la existencia de células nerviosas especiales en la primera capa de las circunvoluciones cerebrales. *Gaceta Médica Catalana*. 1890; 13, 23.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2005; 10: 434-449.
- Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature*. 1993; 364: 717-721.
- Retzius G. Die Cajal'schen Zellen der Grosshirnrinde beim Menschen und bei Säugertieren. *Biologisches Untersuchungen*. 1893; 5: 1.
- Ruiz-Marcos A, Valverde F. Dynamic architecture of the visual cortex. *Brain Research*. 1970; 19: 25-39.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Cajal-Retzius and subplate neurons: their role in cortical development. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2002; 6: 91-97.
- Schaar BT, Kinoshita K, McConnel SK. Doublecortin microtubule affinity is regulated by a balance of kinase and phosphatase activity at the leading edge of migrating neurons. *Neuron*. 2004; 41: 203-213.
- Schwartz M, Goldman-Rakic P. Prenatal specifications of callosal connections in rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*. 1991; 307: 144-162.
- Schwartz TH, Rabinowitz D, Unni V, Kummar VS, Smetters DK, Tsiola A, Yuste R. Networks of coactive neurons in developing layer 1. *Neuron*. 1998; 20: 541-552.
- Smart IHM, Dehay C, Giroud P, Berland M, Kennedy H. Unique morphological features of the proliferative zones and postmitotic compartments of the neural epithelium giving rise to striate and extrastriate cortex in the monkey. *Cerebral Cortex*. 2002; 12:37-53.

- Soda T, Nakashima R, Watanabe D, Nakajima K, Pastan I, Nakanishi S. Segregation and coactivation of developing neocortical layer 1 neurons. *The Journal of Neuroscience*. 2003; 23: 6272-6279.
- Somogyi P, Cowey A. Double bouquet cells. In: Peters A, Jones EG (ed). *Cellular components of the cerebral cortex*. Plenum, New York. 1984: 337-360.
- Soriano E, del Río JA, Martínez A, Supèr H. Organization of the embryonic and early postnatal murine hippocampus. I. Immunocytochemical characterization of neuronal populations in the subplate and marginal zone. *Journal of Comparative Neurology*. 1994; 342: 571-595.
- Supèr H, Martínez A, del Río JA, Soriano E. Involvement of distinct pioneer neurons in the formation of layer-specific connections in the hippocampus. 1998; 18: 4616-4626.
- Terashima T et al. Distribution and morphology of callosal commissural neurons within the motor cortex of normal and reeler mice. *Journal of Comparative Neurology*. 1985; 232: 83-98.
- Tissir F, Ravni A, Achouri Y, Riethmacher D, Meyer G, Goffinet AM. DeltaNp73 regulates neuronal survival in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106: 16871-16876.
- Valverde F. Structure of the cerebral cortex. Intrinsic organization and comparative analysis of the neocortex. *Revista de Neurología*. 2002; 34 (8): 758-780.
- van Reeuwijk J, Janssen M, van der Elzen C et al. POMT2 mutations cause alpha-dystroglycan hypoglycosylation and Walker-Warburg síndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2005; 42:907-912.
- von Haebler D, Stabel J, Draguhn A, Heinemann U. Properties of horizontal cells transiently appearing in the rat dentate gyrus during ontogenesis. *Experimental Brain Research*. 1993; 94: 33-42.
- White EL. *Cortical circuits. Synaptic organization of the cerebral cortex, structure, function and theory*. Boston: Ed. Birkhäuser; 1989.
- Yoshida M, Assimacopoulos S, Jones KR, Grove EA. Massive loss of Cajal-Retzius cells does not disrupt neocortical layer order. *Development*. 2006; 133: 537-545.
- Zaki M et al. Identification of a novel recessive RELN mutation using a homozygous balanced reciprocal translocation. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007; 143A: 939-944.
- Zecevic N, Milosevic A. Initial development of gamma-aminobutyric acid immunoreactivity in the human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 1997; 380: 495-506.
- Zhou FM, Hablitz JJ. Layer I neurons of the rat neocortex. II. Voltage-dependant outward currents. *Journal of Neurophysiology*. 1996; 76:668-682.
- Zhou FM, Hablitz JJ. Postnatal development of membrane properties of layer I neurons in rat neocortex. *The Journal of Neuroscience*. 1996; 16: 1131-1139.